

# Wirusowe zapalenie wątroby typu E w praktyce lekarskiej

## Hepatitis E in general practice

### STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwuje się coraz większy wzrost liczby zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu E (WZW E), chorobę wirusową wywoływaną przez wirus RNA — *hepatitis E virus* (HEV). Do zakażenia dochodzi głównie drogą pokarmową przez skażoną żywność (wieprzowina, dziczyzna, niemyte warzywa, owoce, owoce morza) lub wodę. Rezerwuarem wirusa są głównie świnie i dziki, ale także koty, kury i ludzie. Opisano przypadki transmisji HEV w związku z przetoczeniem krwi i preparatów krwiopochodnych oraz transplantacją narządów. Do tej pory największą liczbę zachorowań obserwowano w Indiach, Azji Południowo-Wschodniej i w Afryce, ale coraz więcej zachorowań obserwuje się również w Europie, w tym w Polsce. Najczęściej chorują młodzi dorośli i osoby w średnim wieku. Okres wylęgania choroby, czyli czas od zakażenia do pojawienia się objawów, wynosi około 40 dni (2–8 tyg.). Przebieg kliniczny jest podobny do przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu A. Właściwe rozpoznanie choroby, monitorowanie i odpowiednie leczenie pozwala uniknąć wielu powikłań.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 5, 225–229

Słowa kluczowe: HEV, WZW E, wątroba

### ABSTRACT

In recent years, there has been an increase in the incidence of viral infections of hepatitis E, a viral disease caused by RNA virus — hepatitis E virus (HEV). The infection is mainly through food by contaminated food (pork, game, uncooked vegetables, fruits, seafood) or even water. The reservoir of the virus are mainly pigs and wild boars, but also cats, hens and humans. There have been reported cases of HEV transmission in relation to blood transfusion and blood-derived preparation or organ transplantation. So far, the highest number of cases has been seen in India, South-East Asia and Africa, but more and more are being seen in Europe, including Poland. Young adults as well as middle-aged people are most commonly affected. The incubation period, the time from infection to symptom onset, is about 40 days (2–8 weeks). The clinical course is similar to that of hepatitis A. Proper diagnosis, monitoring and adequate treatment of the disease will avoid many complications.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 5, 225–229

Key words: HEV, hepatic E, liver

Paweł Rajewski<sup>1</sup>,  
Justyna Kwiatkowska<sup>2</sup>,  
Małgorzata Sobolewska-  
-Pilarczyk<sup>3</sup>, Łukasz Sobolewski<sup>1</sup>,  
Jakub Cieściński<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Wielospecjalistyczny Szpital Miejski w Bydgoszczy

<sup>3</sup>Klinika Pediatrii, Chorób Infekcyjnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego CM UMK — wydział lekarski

<sup>4</sup>Katedra i Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej CM UMK

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Rajewski  
Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny  
im. Tadeusza Browicza, ul. Św. Floriana 12,  
85-030 Bydgoszcz  
e-mail: rajson@wp.pl

**WSTĘP**

Wirusowe zapalenie wątroby typu E (WZW E) spowodowane jest przez wirus RNA należący do rodziny *Hepeviridae*. Składa się z 5 genotypów. *Hepatitis E virus* (HEV) jest wirusem pierwotnie hepatotropowym. Częstość zakażenia nie jest do końca znana z uwagi na dominujący bezobjawowy przebieg zakażenia i samoograniczanie się choroby.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) szacuje, że co roku dochodzi do około 20 milionów zakażeń HEV, z czego rozpoznawanych jest około 3 milionów. Około 70 000 osób co roku umiera z powodu WZW E. W ostatnich latach w krajach wysoko uprzemysłowionych obserwuje się wzrost liczby osób zakażonych HEV.

Do zakażenia dochodzi głównie drogą pokarmową przez skażoną żywność — zwłaszcza wieprzowinę, dziczyznę, niemyte warzywa, owoce, owoce morza lub wodę.

Rezerwuarem wirusa są głównie świnie i dziki, ale także koty, kury i ludzie [1–9].

Opisano także przypadki transmisji HEV w związku z przetoczeniem krwi i preparatów krwiopochodnych oraz transplantacją narządów [10, 11].

Największą liczbę zachorowań obserwuje się w Indiach, Azji Południowo-Wschodniej i w Afryce.

Większość zakażeń HEV u ludzi w krajach rozwijających się Afryki i Azji wywołana jest wirusem HEV należącym do genotypu 1, natomiast zakażenie spowodowane przez wirus HEV genotypu 2 stwierdzono w Meksyku i Nigerii. Zachorowania wywołane przez HEV genotypu 3 i 4 występują na całym świecie (poza Afryką). W Europie poza zachorowaniami zawlekanymi z krajów endemicznych notuje się również zachorowania rodzime, które są związane z HEV genotypami 3 i 4. Genotyp 5 HEV występuje u drobiu.

Najczęściej chorują młodzi dorośli i osoby w średnim wieku. Okres wylęgania choroby — od zakażenia do objawów wynosi około 40 dni (2–8 tyg.). Wydalanie wirusa w kale

rozpoczyna się na kilka dni (ok. 5 dni) przed pojawieniem się żółtaczki i trwa 2–3 tygodnie po jej ustąpieniu.

Śmiertelność związana z zakażeniem HEV wynosi 1–4%, u kobiet ciężarnych może sięgać 15–20%.

**OBRAZ KLINICZNY**

Przebieg kliniczny WZW E jest podobny do przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu A i obejmuje: bóle mięśniowo-stawowe, bóle brzucha, osłabienie, biegunka, wymioty, żółtaczka — żółte zabarwienie twardówek, skóry, ściemnienie moczu, odbarwienie stolca, podwyższenie transaminaz w surowicy krwi [2–4].

Jednakże u kobiet ciężarnych, zwłaszcza pod koniec jej trwania ciąży, a także u pacjentów z innymi przewlekłymi chorobami wątroby zakażenie HEV może prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, obarczonego 20-procentową śmiertelnością [12, 13].

W większości przypadków choroba jest samoograniczająca się i nie przechodzi w formę przewlekłą, jednak takie ryzyko istnieje przy zakażeniu głównie genotypem 3 (także 4) HEV, jak również u osób po transplantacji narządów, poddawanych immunosupresji czy zakażonych HIV [14, 18–21, 23, 24].

W zakażeniu HEV obserwuje się także objawy pozawątrobowe, takie jak: neuralgia amiotroficzna — zespół Parsonage-Turnera, zespół Guillaina-Barrégo, zaburzenia hematologiczne, ostre zapalenie trzustki czy zapalenie tarczycy [15–17].

**ROZPOZNAWANIE**

Rozpoznanie WZW E opiera się zwykle na podstawie wykrywania swoistych przeciwciał anti-HEV w klasie IgM i wykrywania wirerii — HEV RNA (we krwi lub w kale) [22–26].

**LECZENIE**

Nie ma swoistego leczenia, a postępowanie terapeutyczne jest zazwyczaj objawowe. W sytuacjach szczególnych stosuje się rybawirynę lub interferon. Trwają badania nad

zastosowaniem sofosbiwiru w leczeniu HEV. U pacjentów poddawanych immunosupresji zazwyczaj konieczna jest jej redukcja [27–33].

## ZAPOBIEGANIE

W zapobieganiu choroby ważną rolę odgrywają odpowiednia higiena, dokładne mycie warzyw i owoców przed spożyciem, picie wody butelkowanej ze sprawdzonego źródła, unikanie kontaktu z nieczystościami stałymi i płynnymi. Poddawanie wieprzowiny obróbce cieplnej w temperaturze 71°C przez  $\geq 20$  min oraz unikanie spożywania surowych owoców morza przez osoby z niedoborami odpornościowymi. Ryzyko się zwiększa, jeżeli przebywa się w otoczeniu osoby chorej — wirus jest wydalany podobnie jak przy HAV przed pojawieniem się objawów klinicznych, jednakże zakażenie HEV w kontakcie człowiek–człowiek jest rzadko obserwowane.

Przechorowanie zakażenia HEV nie pozostawia trwałej odporności, możliwe są ponowne infekcje.

W Chinach dostępna jest również szczepionka przeciw WZW E [34–38].

## PODSUMOWANIE

Zakażenie HEV coraz częściej jest obserwowane u ludzi nie tylko w krajach rozwijających się, o niskim statusie socjalno-ekonomicznym, ale również w krajach wysoko

uprzemysłowionych, w tym w Europie Środkowej i Zachodniej. Przebieg wielu zakażeń jest bezobjawowy lub skąpoobjawowy, samooznaczający się, jednak część z nich może przebiegać burzliwie z cholestazą czy postacią piorunującego zapalenia wątroby, stanowiącego realne zagrożenie dla życia pacjenta. Zakażenie to należy brać pod uwagę u chorych z typowymi objawami, żółtaczką, wysokimi transaminazami, po wykluczeniu innych zakażeń wirusami hepatotropowymi, pierwotnymi — HAV, HBV, HCV, HDV czy wtórnie hepatotropowymi — EBV, CMV, chorób przebiegających z cholestazą — pierwotnego żółciopochodnego zapalenia dróg żółciowych (PBC, *primary biliary cirrhosis*), pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC, *primary sclerosing cholangitis*) czy żółtaczki mechanicznej oraz innych chorób wątroby — autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH, *autoimmune hepatitis*) czy choroby Wilsona. Znajomość objawów, specyficznych objawów pozawątrobowych, sposobów rozpoznania i postępowania powinno nasunąć podejrzenie zakażenia HEV. Wczesna diagnoza, reżim łóżkowy, monitorowanie pacjenta, dieta i leczenie objawowe, a w uzasadnionych przypadkach leczenie za pomocą rybawiryny w wielu przypadkach pozwalają uniknąć powikłań i zapewnić powrót do zdrowia.

## PIŚMIENNICTWO

- Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol.* 2016; 82: 9–16, doi: [10.1016/j.jcv.2016.06.010](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.06.010), indexed in Pubmed: [27393938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393938/).
- Teo CG. Much meat, much malady: changing perceptions of the epidemiology of hepatitis E. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(1): 24–32, doi: [10.1111/j.1469-0691.2009.03111.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03111.x), indexed in Pubmed: [20002688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002688/).
- Pischke S, Wedemeyer H. Hepatitis E virus infection: multiple faces of an underestimated problem. *J Hepatol.* 2013; 58(5): 1045–1046, doi: [10.1016/j.jhep.2012.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.013), indexed in Pubmed: [23266489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23266489/).
- Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol.* 2008; 80(4): 646–658, doi: [10.1002/jmv.21116](https://doi.org/10.1002/jmv.21116), indexed in Pubmed: [18297720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18297720/).
- Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res.* 2010; 41(6): 46, doi: [10.1051/vetres/2010018](https://doi.org/10.1051/vetres/2010018), indexed in Pubmed: [20359452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20359452/).
- Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschoor F, et al. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(3): 381–387, doi: [10.3201/eid1503.071472](https://doi.org/10.3201/eid1503.071472), indexed in Pubmed: [19239749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239749/).
- Buti M, Plans P, Domínguez A, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in children in the northeast of Spain. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; 15(4): 732–

- 734, doi: [10.1128/CI.00014-08](https://doi.org/10.1128/CI.00014-08), indexed in Pubmed: [18321881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18321881/).
8. Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, et al. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill.* 2013; 18(31), indexed in Pubmed: [23929229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23929229/).
  9. Smith DB, Simmonds P, Izopet J, et al. Proposed reference sequences for hepatitis E virus subtypes. *J Gen Virol.* 2016; 97(3): 537–542, doi: [10.1099/jgv.0.000393](https://doi.org/10.1099/jgv.0.000393), indexed in Pubmed: [26743685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743685/).
  10. Haagsma EB, Niesters HGM, van den Berg AP, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2009; 15(10): 1225–1228, doi: [10.1002/lt.21819](https://doi.org/10.1002/lt.21819), indexed in Pubmed: [19790147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19790147/).
  11. Abravanel F, Mansuy JM, Huynh A, et al. Low risk of hepatitis E virus reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol.* 2012; 54(2): 152–155, doi: [10.1016/j.jcv.2012.02.015](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.02.015), indexed in Pubmed: [22425538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425538/).
  12. Yazaki Y. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *Journal of General Virology.* 2003; 84(9): 2351–2357, doi: [10.1099/vir.0.19242-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.19242-0).
  13. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008; 28(9): 1190–1199, doi: [10.1111/j.1478-3231.2008.01840.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01840.x), indexed in Pubmed: [18662274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18662274/).
  14. Lewis HC, Wichmann O, Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review. *Epidemiol Infect.* 2010; 138(2): 145–166, doi: [10.1017/S0950268809990847](https://doi.org/10.1017/S0950268809990847), indexed in Pubmed: [19804658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19804658/).
  15. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology.* 2014; 82(6): 491–497, doi: [10.1212/WNL.000000000000111](https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000111), indexed in Pubmed: [24415572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24415572/).
  16. Dalton HR, van Eijk JJ, Cintas P, et al. Neuronal amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology.* 2014; 82(6): 498–503, doi: [10.1212/WNL.000000000000112](https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000112), indexed in Pubmed: [24401685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401685/).
  17. Wedemeyer H, Cornberg MH. is a likely cause of extrahepatic manifestations. *Liver International.* 2016; 36(4): 465–615.
  18. Martelli F, Caprioli A, Zengarini M, et al. Detection of hepatitis E virus (HEV) in a demographic managed wild boar (*Sus scrofa scrofa*) population in Italy. *Vet Microbiol.* 2008; 126(1-3): 74–81, doi: [10.1016/j.vetmic.2007.07.004](https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.07.004), indexed in Pubmed: [17706898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706898/).
  19. Ahn JM, Rayamajhi N, Gyun Kang S, et al. Comparison of real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction and nested or commercial reverse transcriptase-polymerase chain reaction for the detection of hepatitis E virus particle in human serum. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006; 56(3): 269–274, doi: [10.1016/j.diagmicrobio.2006.04.010](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.04.010), indexed in Pubmed: [16757142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757142/).
  20. Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med.* 2008; 358(8): 859–860, doi: [10.1056/NEJMc0708687](https://doi.org/10.1056/NEJMc0708687), indexed in Pubmed: [18287615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18287615/).
  21. Grewal P, Kamili S, Motamed D. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient: a case report. *Hepatology.* 2014; 59(1): 347–348, doi: [10.1002/hep.26636](https://doi.org/10.1002/hep.26636), indexed in Pubmed: [23913727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23913727/).
  22. Baylis S, Hanschmann KM, Blümel J, et al. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(4): 1234–1239, doi: [10.1128/JCM.02578-10](https://doi.org/10.1128/JCM.02578-10), indexed in Pubmed: [21307208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21307208/).
  23. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, et al. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol.* 2014; 61(6): 1418–1429, doi: [10.1016/j.jhep.2014.08.047](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.047), indexed in Pubmed: [25195557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25195557/).
  24. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 1025–1027, doi: [10.1056/NEJMc0903778](https://doi.org/10.1056/NEJMc0903778), indexed in Pubmed: [19726781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19726781/).
  25. Enouf V, Dos Reis G, Guthmann JP, et al. Validation of single real-time TaqMan PCR assay for the detection and quantitation of four major genotypes of hepatitis E virus in clinical specimens. *J Med Virol.* 2006; 78(8): 1076–1082, doi: [10.1002/jmv.20665](https://doi.org/10.1002/jmv.20665), indexed in Pubmed: [16789018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16789018/).
  26. Zhao ZY, Ruan B, Shao H, et al. Detection of hepatitis E virus RNA in sera of patients with hepatitis E by polymerase chain reaction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007; 6(1): 38–42, indexed in Pubmed: [17287164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287164/).
  27. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, et al. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol.* 2011; 52(1): 60–62, doi: [10.1016/j.jcv.2011.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.06.004), indexed in Pubmed: [21764632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21764632/).
  28. van der Valk M, Zaaijer HL, Kater AP, et al. Sofosbuvir shows antiviral activity in a patient with chronic hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2017; 66(1): 242–243, doi: [10.1016/j.jhep.2016.09.014](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.014), indexed in Pubmed: [27702641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27702641/).
  29. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, et al. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. *Gastroenterology.* 2016; 150(1): 82–85.e4, doi: [10.1053/j.gastro.2015.09.011](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.011), indexed in Pubmed: [26408347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408347/).
  30. Pischke S, Hardtke S, Bode U, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int.* 2013; 33(5): 722–726, doi: [10.1111/liv.12114](https://doi.org/10.1111/liv.12114), indexed in Pubmed: [23489973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23489973/).
  31. Mallet V, Louvet A, Chakvetadze C, et al. Ribavirin Treatment for Chronic Hepatitis E: a Case-Series. *Hepatology.* 2010; 52: 919A–1020A.
  32. Debing Y, Gisa A, Dallmeier K, et al. Ribavirin treatment failure in chronic hepatitis E is associated with an enhanced fitness polymerase variant. *Gastroenterology.* 2014; 147: 1008–1011.
  33. Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, van den Berg AP, et al. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transpl.* 2010; 16(4): 474–477, doi: [10.1002/lt.22014](https://doi.org/10.1002/lt.22014), indexed in Pubmed: [20373458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20373458/).
  34. FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, et al. Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology.

- Vaccine. 2010; 28(3): 583–588, doi: [10.1016/j.vaccine.2009.10.136](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.136), indexed in Pubmed: [19925903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19925903/).
35. Soo Bin Park: Hepatitis E vaccine debuts (ang.). [nature.com](http://nature.com) (2012-10-29).
36. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med.* 2007; 356(9): 895–903, doi: [10.1056/NEJMoa061847](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061847), indexed in Pubmed: [17329696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17329696/).
37. Wu T, Zhu FC, Huang SJ, et al. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology.* 2012; 55(6): 2038, doi: [10.1002/hep.25522](https://doi.org/10.1002/hep.25522), indexed in Pubmed: [22161542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161542/).
38. Zhang J, Zhang XF, Zhou C, et al. Protection against hepatitis E virus infection by naturally acquired and vaccine-induced immunity. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(6): O397–O405, doi: [10.1111/1469-0691.12419](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12419), indexed in Pubmed: [24118636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118636/).